

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 487/04

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 253/06

A 61 K 31/53

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 11 780 A 1

11

Offenlegungsschrift 28 11 780

21

Aktenzeichen:

P 28 11 780.8

22

Anmeldetag:

17. 3. 78

43

Offenlegungstag:

28. 9. 78

30

Unionspriorität:

32 33 31

25. 3. 77 Großbritannien 12598-77

14. 11. 77 Großbritannien 47250-77

54

Bezeichnung:

Neue Triazinverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

71

Anmelder:

Allen & Hanburys Ltd., London

74

Vertreter:

Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Weisert, A., Dr.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8500 Nürnberg u. 8000 München

72

Erfinder:

Hartley, David, Ware; Oxford, Alexander William, Royston; Hertfordshire (Großbritannien)

DE 28 11 780 A 1

KRAUS & WEISERT

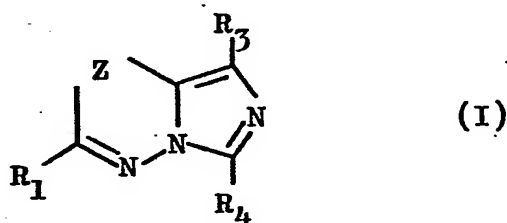
PATENTANWÄLTE

2811780

DR. WALTER KRAUS DIPLOMCHEMIKER · DR.-ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE
IRMGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/797077-797078 · TELEX 05-212156 kpat d
TELEGRAMM KRAUSPATENT

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Triazinverbindungen der allgemeinen Formel:



in der Z für eine Gruppe $\text{-NH-}\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{CH}}\text{-}}$ oder $\text{-N=}\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{C}}\text{-}}$ steht, wobei R₂ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe bedeutet, oder in der Z weiterhin für eine Gruppe

$\text{-N=}\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}\text{-}}$ stehen kann und die Substituenten R₁, R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, für ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy-, Alkoxy- oder Halogengruppen substituiert sein kann, oder eine gerade oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe durch eine Arylgruppe substituiert sein kann, welche Arylgruppe ihrerseits gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy-, Alkoxy- oder Halogengruppen substituiert sein kann, stehen, sowie die physiologisch annehmbaren Salze davon.

809839/0877

2811780

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z für eine Gruppe der allgemeinen Formel:



steht, wobei R_1 für Methyl steht, R_2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R_3 für Methyl steht und R_4 für n-Propyl oder Isobutyl steht, mit der Ausnahme, daß R_4 nicht die Bedeutung Isobutyl hat, wenn R_2 für Wasserstoff steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 für Wasserstoff, Alkyl oder Aryl oder Aralkyl steht, R_2 für Wasserstoff oder Alkyl steht, R_3 für Alkyl oder Aryl steht und R_4 für Alkyl oder Cycloalkyl steht.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 für Wasserstoff, Methyl, Äthyl oder Isopropyl, Phenyl, Benzyl oder Phenäthyl steht, R_2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R_3 für Methyl oder Phenyl steht und R_4 für Methyl, Propyl oder Isopropyl oder Cyclopentyl steht.

5. 2,5-Dimethyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on und die physiologisch annehmbaren Salze davon.

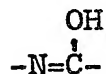
6. 3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin und die physiologisch annehmbaren Salze davon.

7. 3,4-Dihydro-7-(2-methylpropyl)-2,4,5-trimethylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin und die physiologisch annehmbaren Salze davon.

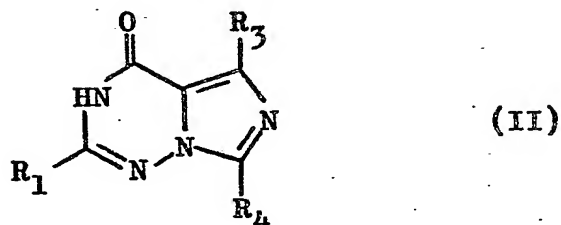
2811780

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

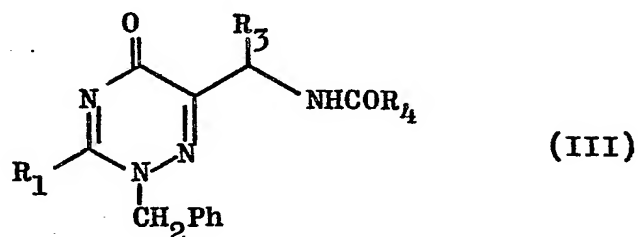
(a) zur Herstellung von Verbindungen, bei denen Z für eine Gruppe



steht und die auch durch die tautomere Form gemäß der Formel:



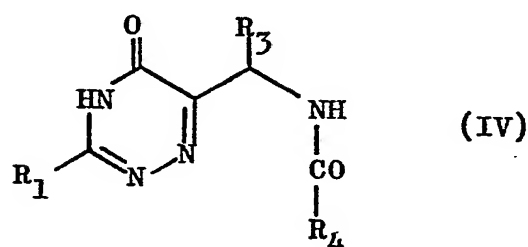
worin R₁, R₃ und R₄ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dargestellt werden können, eine Verbindung der Formel:



worin R₁, R₃ und R₄ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, entweder mit einem Cyclodehydratisierungsmittel, das dazu imstande ist, bei den Reaktionsbedingungen eine gleichzeitige N-Debenzylierung

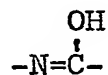
2811780

hervorzurufen, behandelt oder die Verbindung der Formel (III) unter Bildung einer Verbindung der Formel:



debenzyliert, welche Verbindung der Formel (IV) sodann mit einem Cyclodehydratisierungsmittel behandelt wird;

- (b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), bei denen Z für



steht, eine Verbindung der Formel (IV), wie sie oben unter (a) definiert ist, cyclodehydratisiert;

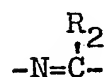
- (c) zur Herstellung von Verbindungen, bei denen Z für eine Gruppe



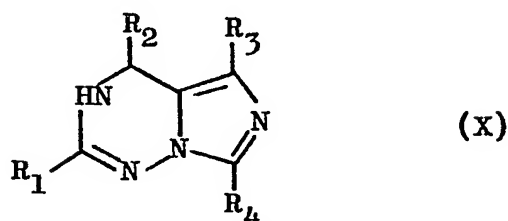
steht und R_2 für Wasserstoff steht, eine Verbindung der Formel (II), wie sie oben unter (a) definiert ist, reduziert;

2811780

- (d) zur Herstellung von Verbindungen, bei denen Z für eine Gruppe



steht und R_2 für Wasserstoff steht, eine Verbindung der Formel:

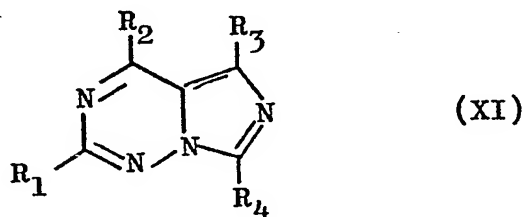


in der R_2 für Wasserstoff steht und R_1 , R_3 und R_4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dehydriert;

- (e) zur Herstellung von Verbindungen, bei denen Z für die Gruppe



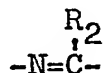
steht und R_2 für eine Alkylgruppe steht und R_1 , R_3 und R_4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, eine Verbindung der Formel:



2811780

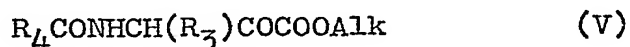
in der R_2 für Wasserstoff steht, mit einem Metallalkyl oder einem Grignard-Reagens umgesetzt; oder

- (f) zur Herstellung von Verbindungen, bei denen Z für die Gruppe

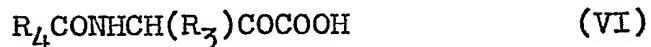


steht und R_2 für eine Alkylgruppe steht und R_1 , R_3 und R_4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel (X), wie sie oben unter (d) definiert ist, wobei R_2 für Alkyl steht, dehydriert, und wobei man die gewünschte Verbindung in jedem Falle in Form der freien Base oder eines physiologisch annehmbaren Salzes isoliert.

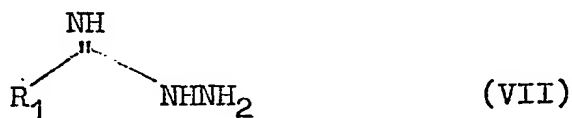
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Variante (b) eine Verbindung der Formel (IV) verwendet, die in der Weise hergestellt worden ist, daß eine Verbindung der Formel:



oder die entsprechende Ketosäure der Formel:



worin R_3 und R_4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Amidrazon der Formel:



2811780

worin R_1 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man das Amidrazon (VII) in situ bildet.

11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, gegebenenfalls zusammen mit einem inerten Träger oder Verdünnungsmittel verwendet wird.

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein oder mehrere ergänzende Arzneimittel enthält.

13. Arzneimittel nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer festen oder flüssigen Zubereitung für die orale Verabreichung, in Form von Suppositorien oder injizierbaren Zubereitungen oder in Formen, die für die Inhalation geeignet sind, vorliegt.

14. Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Pulvers vorliegt, das inhaliert werden kann.

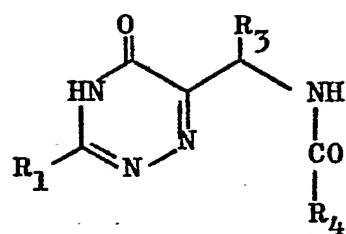
15. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es in Dosiseinheitsform vorliegt.

16. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 zum Bekämpfen von Zuständen, bei denen eine Konstriktion des Bronchialmuskels vorhanden ist.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel:

809839/0877

2811780



(IV)

worin R₁, R₃ und R₄ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

KRAUS & WEISERT

PATENTANWÄLTE

2811780

DR. WALTER KRAUS DIPLOM-CHEMIKER · DR.-ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE

IRMGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/797077-797078 · TELEX 05-212156 kpat d

TELEGRAMM KRAUSPATENT

- 9 -

1838 WK/rm

ALLEN & HANBURY'S LIMITED

London / England

Neue Triazinverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung
und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

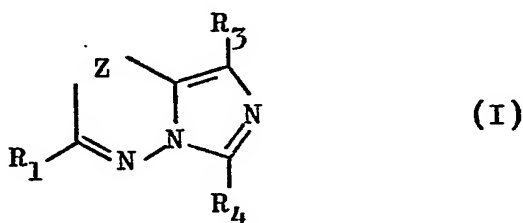
809839/0877

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft bestimmte heterocyclische Verbindungen mit pharmakologischer Aktivität und Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Erfindung betrifft auch diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und die Verwendung dieser Verbindungen für medizinische Behandlungszwecke.

Es wurde gefunden, daß bestimmte Imidazo-[5,1-f]-1,2,4-triazine und Derivate davon eine spasmolytische Aktivität und eine Hemmaktivität gegen cyclische Adenosin-Monophosphat- (cAMP) Phosphodiesterase besitzen. Sie sind daher besonders gut als Bronchodilatoren für die Behandlung von Krankheiten geeignet, bei denen eine Konstriktion des Bronchialmuskels erfolgt, wie z.B. Asthma und Bronchitis. Die Verbindungen können auch zur Behandlung von Lungenödemen und von Stau-Herzversagen sowie für die topische Anwendung, beispielsweise bei der Behandlung von Hautkrankheiten, wie Psoriasis, geeignet sein.

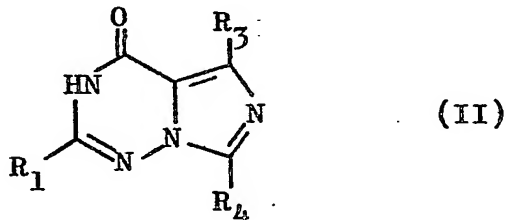
Gegenstand der Erfindung sind Triazinderivate der allgemeinen Formel I:



in der Z für eine Gruppe $\text{-NH-}\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{-}$ oder $\text{-N=}\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-}$ steht, wobei R₂ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe bedeutet, oder in der Z weiterhin für eine Gruppe

OH
 $\text{-N}=\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-}$ stehen kann und die Substituenten R_1 , R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, für ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy-, Alkoxy- oder Halogengruppen substituiert sein kann, oder eine gerade oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe durch eine Arylgruppe substituiert sein kann, welche Arylgruppe ihrerseits gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy-, Alkoxy- oder Halogengruppen substituiert sein kann, stehen, sowie die physiologisch annehmbaren Salze davon.

OH
 Wenn Z für die Gruppe $\text{-N}=\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-}$ steht, dann kann die Verbindung in ihrer tautomeren Form als ein Lactam (II) vorliegen. Auch solche tautomeren Formen sollen unter den Rahmen dieser Erfindung fallen.



Die hierin verwendete Bezeichnung "Alkyl" bezeichnet vorzugsweise eine Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die hierin verwendete Bezeichnung "Alkenyl" soll vorzugsweise eine Gruppe mit 2 bis 6, insbesondere 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bezeichnen. Die hierin verwendete Bezeichnung "Aryl" bezeichnet vorzugsweise eine Phenylgruppe. Die hierin verwendete Bezeichnung "Cycloalkyl" bezeichnet vorzugsweise eine solche Gruppe, die 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthält. Die hierin verwendete Bezeichnung "Alkoxy" be-

zeichnet vorzugsweise eine solche Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und die hierin verwendete Bezeichnung "Halogengruppen" bezeichnet vorzugsweise Fluor- oder Chlorgruppen.

Besonders bevorzugte Bedeutungen für die Gruppen R_1 bis R_4 sind wie folgt:

R_1 bedeutet Wasserstoff, Alkyl, vorzugsweise Methyl, Äthyl oder Isopropyl, Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder Aralkyl, vorzugsweise Benzyl oder Phenäthyl,

R_2 bedeutet Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise Methyl,

R_3 bedeutet Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder Aryl, vorzugsweise Phenyl, und

R_4 bedeutet Alkyl, vorzugsweise Methyl, Propyl oder Isobutyl, oder Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopentyl.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind: 2,5-Dimethyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, 3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin und 3,4-Dihydro-7-(2-methylpropyl)-2,4,5-trimethylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin sowie die physiologisch annehmbaren Salze davon.

Die spasmolytische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde durch die Fähigkeit dieser Verbindungen, den spontanen Tonus einer isolierten Meerschweinchen-Trachea-Streifenzubereitung zu entspannen und die spasmogene Wirkung von Methacholin umzukehren, gezeigt (R.F. Coburn und T. Tomita "Am. J. Physiol." 1973, 224, 1072 bis 1080). Beim anästhesierten Meerschweinchen vermindern die Verbindungen den intratrachealen Druck (G.W. Lynn-James "J. Pharm. Pharmac." 1969, 21, 379 bis 386).

Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, die cAMP-Phosphodiesterase zu hemmen, wurde anhand einer Enzymzubereitung aus menschlicher Lunge auf der Basis der Methode von T.R. Russell, W.L. Terasaki und M.M. Appleman (1973) "J. Biol. Chem.", 248, 1334 bis 1340, gezeigt.

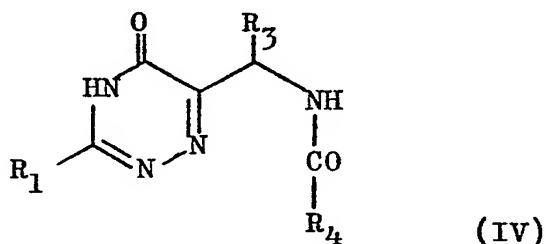
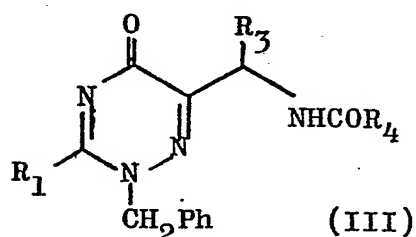
Weiterhin haben Verbindungen, bei denen Z für $-\text{NH}-\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ steht, den Vorteil, daß sie bei anästhesierten Meerschweinchen den intratrachealen Druck selektiv vermindern, ohne daß sie die Herzgeschwindigkeit erhöhen. Sie zeigen auch dahingehend ein interessantes Wirkungsprofil, weil niedrige Konzentrationen einen spasmolytischen Effekt bewirken, der von erhöhten intrazellulären Spiegeln von cAMP herrührt, wobei jedoch dieser Effekt weder auf eine Stimulierung von β -Adrenorezeptoren noch auf die Hemmung der cAMP-Phosphodiesterase zurückzuführen ist. Die Hemmung der cAMP-Phosphodiesterase erfolgt bei erheblich höheren Konzentrationen, als diese zum Bewirken einer spasmolytischen Wirkung erforderlich sind. Das Verhältnis der spasmolytischen Aktivität zu der Hemmaktivität gegenüber cAMP-Phosphodiesterase ist daher hoch.

Die intrazellulären Spiegel von cAMP wurden auf der Basis der Methode von B.L. Brown, J.D.M. Albano, R.P. Ekins und A.M. Scherzi ("Biochem. J." 1971, 121, 561 und 562) gemessen.

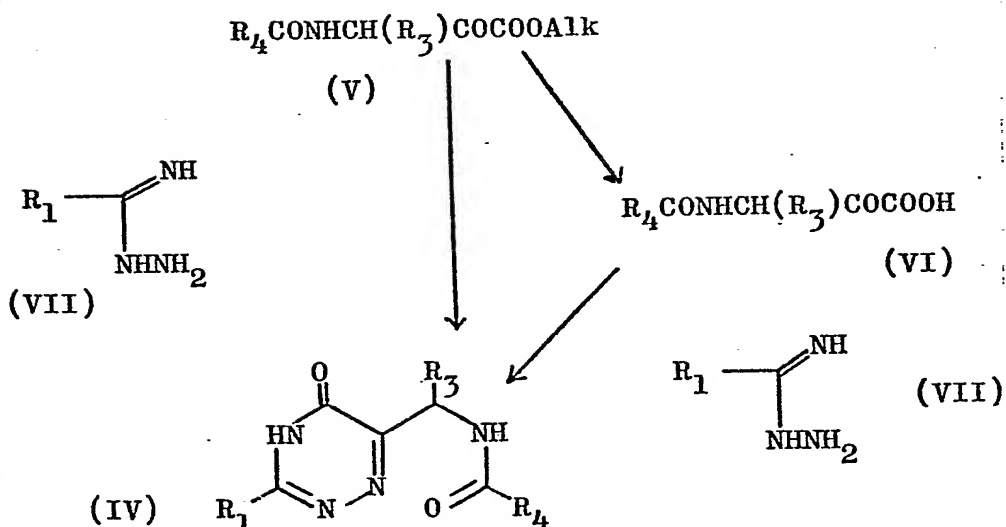
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zweckmäßig nach Methoden hergestellt werden, die analog den in den GB-PS'en 1 400 999 und 1 457 853 beschriebenen Methoden sind.

Somit kann eine Verbindung der allgemeinen Formel II in der Weise hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel III, in der R_1 , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem geeigneten Cyclodehydratisierungsmittel, das

dazu imstande ist, bei den Reaktionsbedingungen gleichzeitig eine N-Debenzylierung zu bewirken, z.B. Phosphoroxychlorid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, z.B. von Dichloräthan, behandelt. Alternativ kann die Verbindung der Formel III in eine Verbindung der Formel IV durch Entfernung der Benzylgruppe beispielsweise durch eine Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators umgewandelt werden. Die Reaktion von IV mit einem geeigneten Cyclodehydratisierungsmittel, wie Polyphosphorsäure, Phosphoroxychlorid oder Polyphosphorsäureester, liefert sodann die gewünschte Verbindung II. Auch hier kann wiederum diese Reaktion gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie z.B. von Dichloräthan durchgeführt werden.



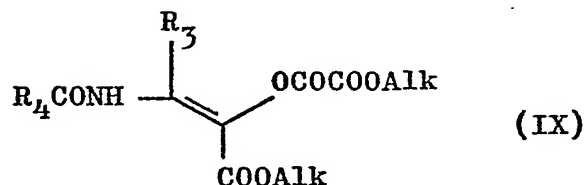
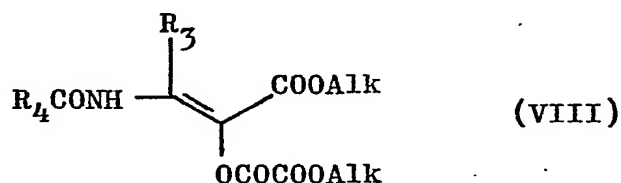
Zusätzlich zu den Synthesewegen, die in der GB-PS 1 400 999 beschrieben sind, kann die Verbindung der allgemeinen Formel IV auch durch einen neuen Syntheseweg hergestellt werden, der nachfolgend unter Bezugnahme auf das angegebene Reaktionsschema beschrieben wird.



Bei diesem Verfahren wird ein α -Ketoester (V) mit einem geeigneten Amidrazon (VII) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Äthanol, umgesetzt. Das Amidrazon (VII) wird zweckmäßig in situ durch Behandlung des entsprechenden Amidinhydrochlorids mit Hydrazin erzeugt. Alternativ kann das Triazinon (IV) auch durch Behandlung des α -Ketoesters (V) mit einem geeigneten Amidrazonhydrojodid, wiederum geeigneterweise in einem Lösungsmittel, wie Äthanol, hergestellt werden. Bei einem weiteren Alternativverfahren kann der α -Ketoester zuerst in die entsprechende Ketosäure (VI) umgewandelt werden, die sodann in das Triazinon (IV) überführt wird. Dieser neue Weg hat den Vorteil, daß er weniger Stufen enthält als die oben beschriebenen Wege.

Der Ketoester (V) kann aus einer N-Acylaminosäure der Formel $R_4\text{CONHCH}(R_3)\text{COOH}$ hergestellt werden. Diese wird mit einem geeigneten Säurechlorid, zweckmäßig einem Alkyloxalylchlorid,

in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder Picolin, bei den Bedingungen der Dakin-West-Reaktion umgesetzt, wobei jedoch die isomeren Zwischenprodukte-Enolester der Formel (VIII) und (IX) isoliert werden:

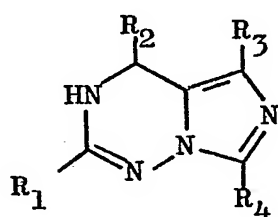


Diese Ester können sodann mit einer milden Säure oder Base zu dem α -Ketoester der Formel (V) hydrolysiert werden.

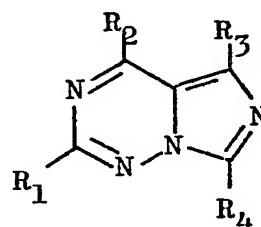
Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der unten angegebenen Formel (X), in der R_2 für ein Wasserstoffatom steht, können durch Reduktion der Verbindungen der Formel (II) hergestellt werden. Geeignete Reduktionsmittel sind z.B. Diboran oder komplexe Metallhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid und Natriumdihydrobis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat. Die Reaktion wird in einem aprotischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Äther, Dimethoxyäthan oder Diglyme, und gewünschtenfalls unter Erhitzen durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der unten angegebenen Formel (XI), bei denen R_2 für ein Wasserstoffatom steht, können

durch Dehydrierung der Verbindung (X), bei der R_2 für Wasserstoff steht, hergestellt werden. Die Dehydrierung kann unter Verwendung eines Oxidationsmittels, wie z.B. von Kaliumferri-
cyanid, oder durch Erhitzen mit Palladiumoxid auf Holzkohle
in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem hochsieden-
den inerten Lösungsmittel, wie p-Cymol oder Decalin, durchge-
führt werden.



(X)



(XI)

Verbindungen der Formel (X), bei denen R_2 für eine Alkylgruppe
steht, können zweckmäßig in der Weise hergestellt werden, daß
eine Verbindung der Formel (XI), bei der R_2 für Wasserstoff
steht, mit einem Metallalkyl, wie Lithiumalkyl, oder einem
Grignard-Reagens, zweckmäßig in einem Lösungsmittel, wie Di-
äthyläther oder Tetrahydrofuran, umgesetzt wird. Die Dehydrie-
rung der Verbindungen (X), bei denen R_2 für Alkyl steht, bei
den oben angegebenen Bedingungen liefert die entsprechende
Verbindung (XI), bei der R_2 für Alkyl steht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verwendung in
der Human- oder der Veterinärmedizin für therapeutische und
prophylaktische Zwecke formuliert werden. Sie können gewünsch-
tenfalls in Form ihrer physiologisch annehmbaren Salze, ins-
besondere der Säureadditionssalze, verwendet werden. Bevor-
zugte Salze sind z.B. das Hydrochlorid, Sulfat, Maleat, Tar-
trat etc. Solche Verbindungen können in herkömmlicher Weise

unter Zuhilfenahme von Trägern oder Exzipientien und Formulierungsmitteln, wie erforderlich, und mit oder ohne ergänzende Arzneimittel konfektioniert werden. Die Zubereitungen sind z.B. feste oder flüssige Zubereitungen für die orale Verwendung, Suppositorien oder injizierbare Zubereitungen oder Formen, die für die Verabreichung durch Inhalation geeignet sind. Geeignete orale Zubereitungen sind beispielsweise Tabletten. Injizierbare Zubereitungen können mit physiologisch annehmbaren Trägern und Mitteln als Lösungen, Suspensionen oder als Trockenprodukte für die Rekonstitution vor dem Gebrauch formuliert werden. Für die Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen gemäß der Erfindung zweckmäßig in Form eines Aerosolsprays aus einer Druckpackung oder einem Zerstäuber oder als Patrone, aus der die pulverförmige Zusammensetzung mit einer geeigneten Vorrichtung inhaliert werden kann, zur Verfügung gestellt. Im Falle eines Druckaerosols kann die Dosiseinheit durch ein Ventil zur Abgabe einer dosierten Menge bestimmt werden. Eine typische Dosis für die Behandlung von Asthma bei Menschen ist 1 bis 1200 mg, je nach dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und dem Verabreichungsweg.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Kombination mit Verbindungen formuliert werden, die eine stimulierende Aktivität auf β -Adrenorezeptoren haben, wie z.B. Salbutamol, Isoprenalin, Clenbuterol, Procaterol und Terbutalin etc. Die Zurverfügungstellung von Arzneimitteln, die als Wirkstoffe eine Verbindung gemäß der Erfindung und ein β -Adrenorezeptor-Stimulans, insbesondere Salbutamol, enthalten, stellt einen wichtigen Gesichtspunkt der Erfindung dar.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert. Die Beispiele 1, 2 und 3 beschreiben die Herstellung der Zwischenprodukte und sie zeigen den neuen oben beschriebenen Herstellungsweg.

Beispiel 1

(1) Äthyl-3-isovaleramido-2-oxo-butyrat

Äthylloxalylchlorid (212 g) wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von Isovalerylalanin (136 g) und Pyridin (186,5 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (500 ml) mit einer genügenden Geschwindigkeit gegeben, daß ein Rückfließen initiiert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h gerührt und am Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (1000 ml) behandelt und mit Äthylacetat (4 x 400 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser (3 x 200 ml) gewaschen und getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat). Durch Entfernung des Lösungsmittels wurde ein gelber Sirup erhalten, der mit Benzol (2 x 200 ml) verdampft wurde, wodurch die isomeren Enolester der in der Überschrift genannten Verbindung erhalten wurden.

Diese wurden in absolutem Äthanol (400 ml) aufgelöst und in Gegenwart von Natriumbicarbonat (70 g) 3 h lang am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Natriumbicarbonat abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der resultierende Rückstand wurde in Äthylacetat (500 ml) aufgenommen und mit Wasser (4 x 100 ml) gewaschen. Die getrocknete (wasserfreies Natriumsulfat) Äthylacetatphase wurde im Vakuum eingedampft, wodurch roher α -Ketoester als goldfarbener Sirup, 147 g, erhalten wurde.

(2) In ähnlicher Weise wurde Äthyl-3-cyclopentancarboxamido-2-oxobutyrat als Öl aus N-(Cyclopentylcarbonyl)-alanin (5,55 g) hergestellt. Das Öl wurde direkt in der nächsten Stufe verwendet.

(3) In ähnlicher Weise wurde Äthyl-3-butyramido-2-oxo-3-phenylpropionat (7,6 g) als Öl aus Butyryl- α -phenylglycin (22,1 g) hergestellt.

Beispiel 2

(1) 6-(1-Isovaleramidoäthyl)-3-(1-methyläthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on

Isobutyrylamidinhydrochlorid (4,5 g) wurde in absolutem Äthanol (25 ml) gelöst und die Lösung wurde in Eis abgekühlt. Hydrazinhydrat (1,84 g) in absolutem Äthanol (5 ml) wurde tropfenweise (25 min) unter Rühren zugesetzt. Nach beendiger Zugabe wurde weitere 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Äthyl-3-isovaleramido-2-oxobutytrat (8,45 g) in absolutem Äthanol (20 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde 26 h auf 50 bis 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, mit Äthylacetat verrührt und das resultierende kristalline Triazinon wurde durch Filtration gesammelt, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Äthylacetatlösung wurde konzentriert und auf eine Säule von Silicagel aufgebracht. Die Elution mit Äthylacetat, welches 2 bis 5% Äthanol enthielt, lieferte eine weitere Menge des Triazinons. Das Produkt wurde aus Äthylacetat umkristallisiert, 1,72 g, Fp 203 bis 205°C.

(2) In ähnlicher Weise wurde 3-Benzyl-6-(1-isovaleramido-äthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on, 10 g, Fp 190 bis 193°C (aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von Phenylacetamidinhydrochlorid (29,5 g) und Äthyl-3-isovaleramido-2-oxobutytrat (42,1 g), hergestellt.

(3) In ähnlicher Weise wurde 6-(1-Cyclopentancarboxamido-äthyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on, 1,02 g, Fp 211 bis

214°C (aus Äthylacetat), ausgehend von Acetamidinhydrochlorid (1,89 g) und Äthyl-3-cyclopentancarboxamido-2-oxobutyrat, hergestellt.

(4) In ähnlicher Weise wurde 6-(1-Isovaleramidoäthyl)-1,2,4-triazin-5-(4H)-on (12,0 g) [das Hydrochlorid hatte einen Fp von 167 bis 169°C (aus Äthanol/Äthylacetat)], ausgehend von Formamidinacetat (41,75 g) und Äthyl-3-isovaleramido-2-oxobutyrat (127,4 g), hergestellt.

(5) In ähnlicher Weise wurde 6-(1-Butyramidoäthyl)-3-äthyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on, 15,4 g, Fp 174 bis 177°C (aus Äthanol), ausgehend von Propionamidinhydrochlorid (48,8 g) und Äthyl-3-butyramido-2-oxobutyrat (96,8 g), hergestellt.

(6) In ähnlicher Weise wurde 3-Benzyl-6-(1-butyramidoäthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on, 7,81 g, Fp 175,5 bis 177°C (aus Äthanol), ausgehend von Phenacetamidinhydrochlorid (40,26 g) und Äthyl-3-butyramido-2-oxobutyrat (69,5 g), hergestellt.

(7) In ähnlicher Weise wurde 6-(1-Butyramidoäthyl)-3-(2-phenyläthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on, 5,56 g, Fp 201 bis 201,5°C (aus Äthanol), ausgehend von 3-Phenylpropionamidinhydrochlorid (12,27 g) und Äthyl-3-butyramido-2-oxobutyrat (25 g), hergestellt.

(8) In ähnlicher Weise wurde 6-Butylamidobenzyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (1,36 g), Fp 210 bis 212°C (aus Äthylacetat), ausgehend von Acetamidinhydrochlorid (2,66 g) und Äthyl-3-butyramido-2-oxo-3-phenylpropionat (7,8 g), hergestellt.

Beispiel 3

(1) 6-(1-Butyramidoäthyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on

Acetamidrazonhydrojodid (6,63 g) wurde mit Äthyl-3-butyramido-2-oxobutyrat (7,01 g) in absolutem Äthanol (40 ml) 50 min bei 80°C umgesetzt. Die dunkelrote Lösung wurde zu einem viskosen Öl konzentriert, das mit Äthylacetat verrührt wurde, wodurch das Triazinon als gelber Feststoff (1,65 g) erhalten wurde. Das Filtrat wurde konzentriert und auf Silicagel chromatographiert. Die Fraktionen, die mit Äthylacetat/Äthanol (4 : 1) eluiert worden waren, ergaben eine zweite Ausbeutemenge (0,31 g). Die zwei Ausbeutemengen wurden vereinigt und aus Äthanol umkristallisiert, wodurch ein Material, Fp 235 bis 237,5°C, 1,69 g, erhalten wurde.

(2) In ähnlicher Weise wurde 6-(1-Isovaleramidoäthyl)-3-phenyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on, 6,2 g, Fp 236 bis 238°C, aus Benzamidrazonhydrojodid (26,4 g) und Äthyl-3-isovaleramido-2-oxobutyrat (22,9 g) hergestellt.

Beispiel 4

(1) 2-(1-Methyläthyl)-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo-[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid

6-(1-Isovaleramidoäthyl)-3-(1-methyläthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (1,55 g) wurde unter Rühren zu Polyphosphorsäure (15 g) bei 150°C gegeben. Nach vollständiger Auflösung des zugesetzten Triazinonderivats wurde das Reaktionsgemisch 1 h lang bei 150°C unter gelegentlichem Rühren gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde sodann zu Eiswasser gegeben und die Lösung wurde mit 8%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung

auf einen pH-Wert von 7,5 eingestellt. Das ausgefällte Produkt wurde durch Filtration gesammelt und aus Äther umkristallisiert, wodurch 0,81 g Produkt, Fp 135 bis 137°C, erhalten wurden. Das Produkt wurde in das Hydrochloridsalz, Fp 208 bis 211°C (aus Äthanol/Äthylacetat) umgewandelt.

(2) In ähnlicher Weise wurde 5-Methyl-2-phenyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, 0,4 g, Fp 253 bis 255°C (aus Äthylacetat), ausgehend von 6-(1-Isovaleramido)-äthyl-3-phenyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (0,7 g), hergestellt.

(3) In ähnlicher Weise wurde 2-Methyl-5-phenyl-7-propyl-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, (0,26 g), Fp 190 bis 191°C (aus Äthylacetat), ausgehend von 6-Butyramidobenzyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (0,70 g), hergestellt.

(4) In ähnlicher Weise wurde 2-Benzyl-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on (1,26 g), Fp 164 bis 165°C (aus Äthylacetat) (das Hydrochlorid hatte einen Fp von 236,5 bis 240°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 3-Benzyl-6-(1-isovaleramidoäthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (2,0 g), hergestellt.

(5) In ähnlicher Weise wurde 7-Cyclopentyl-2,5-dimethyl-imidazo[5,1-f]-triazin-4(3H)-on, 0,4 g, Fp 208 bis 210°C (aus Äthylacetat) (das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 272 bis 274°C aus Äthanol), ausgehend von 6-(1-Cyclopentancarboxamidoäthyl)-3-methyltriazin-5(4H)-on (0,7 g), hergestellt.

(6) In ähnlicher Weise wurde 5-Methyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, 0,12 g, Fp 227 bis 229°C (aus Äther) (das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von

184 bis 186°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 6-(1-Isovaleramidoäthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (0,4 g), hergestellt.

(7) In ähnlicher Weise wurde 2-Äthyl-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, 4,6 g, Fp 215 bis 217°C (aus Äthylacetat) (das Hydrochlorid hatte einen Fp von 212 bis 213°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 6-(1-Butyramidoäthyl)-3-äthyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (11,9 g), hergestellt.

(8) In ähnlicher Weise wurde 2-Benzyl-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, 5,14 g, Fp 156 bis 157°C (aus Äthylacetat) (das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 247,5 bis 249,5°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 2-Benzyl-6-(1-butyramidoäthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (6,45 g), hergestellt.

(9) In ähnlicher Weise wurde 2-(2-Phenyläthyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, 8,78 g, Fp 156 bis 159,5°C (aus Äthylacetat) (das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 198,5 bis 200,5°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 6-(1-Butyramidoäthyl)-3-(2-phenyläthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (13,22 g), hergestellt.

Beispiel 5

2,5-Dimethyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on

(a) 6-(1-Isovaleramidoäthyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on

Hydrazinhydrat (100%, 78 ml, 80 g) in absolutem Äthanol (40 ml) wurde unter Rühren im Verlauf von 15 min zu einer Lösung von

Acetamidinhydrochlorid (151 g) in absolutem Äthanol (1200 ml) auf 5°C abgekühlt gegeben. Das Gemisch wurde weitere 10 min lang gerührt, sodann wurde Äthyl-3-isovaleramido-2-oxobutyrat [hergestellt durch Hydrolyse der Enolester (535 g) wie im Beispiel 1(1)] in absolutem Äthanol (200 ml) zugesetzt und es wurde 20 h lang unter Rühren auf 70 bis 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur wurde das Ammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat wurde konzentriert und mit Äthylacetat (250 ml) verdünnt, um das Triazinon (94,0 g) auszufällen. Das Filtrat lieferte beim Stehenlassen eine zweite Ausbeutemenge (6,7 g). Zwei Umkristallisationen aus Äthanol lieferten eine Probe mit einem Fp von 224 bis 226°C.

(b) 2,5-Dimethyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on

6-(1-Isovaleramidoäthyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (91,6 g) wurde portionsweise unter Rühren zu Polyphosphorsäure (800 g) gegeben, die auf 150°C erhitzt worden war. Alle Feststoffe lösten sich in etwa 15 min auf und das Gemisch wurde sodann auf 100°C abgekühlt und auf Eiswasser (3 l) gegossen. Die Lösung wurde durch Zugabe von Natriumcarbonat auf einen pH-Wert von 7 gebracht und das Imidazotriazinon fiel aus und wurde gesammelt. Das Filtrat wurde mit Äthylacetat (3 l) extrahiert, wodurch eine zweite Ausbeutemenge erhalten wurde, die mit der ersten Ausbeutemenge kombiniert wurde und aus Äthylacetat umkristallisiert wurde. Auf diese Weise wurden weiße Nadeln, Fp 186 bis 188°C, 53,1 g, erhalten.

Das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 227 bis 229°C aus Äthylacetat/Äthanol.

Beispiel 6

2,5-Dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on

Ein Gemisch aus 6-(1-Butyramido)-äthyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (1,47 g) und Phosphoroxychlorid (5 ml) in 1,2-Dichloräthan (40 ml) wurde 2 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit 2N-Natriumcarbonat (50 ml) und Äthylacetat (30 ml) versetzt. Das Gemisch wurde heftig gerührt, bis alle Feststoffe aufgelöst waren. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Lösung wurde weiter mit Äthylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden sodann kombiniert und getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte das Imidazotriazinon als grauweißen Feststoff (1,30 g). Die Umkristallisation aus Äthylacetat lieferte eine Probe, Fp 229,5 bis 234°C, 1,03 g.

Beispiel 7

(1) 2,5,7-Trimethylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on

(a) 2,5-Dihydro-3,α-dimethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-6-essigsäure-äthylester

Hydrazinhydrat (100%, 78 ml) wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von Acetamidinhydrochlorid (151 g) in absolutem Äthanol (1,2 l) gegeben, wobei die Temperatur bei 0 bis -2°C gehalten wurde. Die Zugabe war nach 15 min vollständig. Das Gemisch wurde weitere 15 min lang gerührt und sodann wurde das Kühlbad entfernt. Diäthylloxalopropionat (322,5 g) wurde zugesetzt und die Temperatur stieg auf 30°C an. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur 30 min lang und sodann

5 1/2 h lang bei 80°C erhitzt. Die dunkelgelbe Lösung wurde abgekühlt, zur Entfernung von Ammoniumchlorid filtriert und zu einem Öl konzentriert. Dieses wurde in kaltes Wasser (1 l) aufgenommen und der gelbe Feststoff, der sich abschied, wurde durch Filtration entfernt und verworfen. Das Filtrat wurde mit Cyclohexan, um unverändertes Diäthylloxalopropionat zu entfernen, und sodann kontinuierlich 46 h lang mit Äthylacetat (7 x 200 ml) extrahiert, wodurch ein Öl erhalten wurde, das beim Verrühren mit Äther das Triazinon als hellgelben Feststoff, 118,4 g, Fp 127,5 bis 129°C (aus Äthylacetat/Cyclohexan) lieferte.

(b) 2-Benzyl-2,5-dihydro-3,α-dimethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-6-essigsäure-äthylester

Benzylchlorid (4,0 g), Natriumjodid (4,73 g), 2,5-Dihydro-3,α-dimethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-6-essigsäure-äthylester (6,3 g) und feingepulvertes wasserfreies Kaliumcarbonat (4,34 g) wurden miteinander in Äthylmethylketon (300 ml) unter Erhitzen am Rückfluß 2 1/3 h lang verrührt. Die Lösung wurde filtriert, um anorganisches Material zu entfernen, und zu einem Öl konzentriert. Dieses wurde in Äthylacetat (400 ml) aufgenommen und die Lösung wurde mit Wasser (2 x 100 ml) gewaschen und getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte ein Öl, das sich beim Verrühren mit Äther und Cyclohexan verfestigte. Die Umkristallisation aus Äthylacetat/Äther lieferte das benzylierte Triazinon in Form von Prismen, 4,74 g, Fp 94,5 bis 98°C.

(c) 2-Benzyl-2,5-dihydro-3,α-dimethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-6-essigsäure-hydrazid

2-Benzyl-2,5-dihydro-3,α-dimethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-6-essigsäure-äthylester (60,0 g) wurde in Methanol (600 ml) auf-

genommen und die in Eis gekühlte Lösung wurde mit Hydrazinhydrat (200 ml) behandelt, das tropfenweise unter Rühren im Verlauf von 10 min zugesetzt wurde. Die Lösung wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gehalten und sodann zu einer gelben kristallinen Masse konzentriert. Durch azeotrope Destillation mit Toluol wurden Restmengen des Hydrazins entfernt. Die Umkristallisation aus Isopropanol lieferte das Hydrazid als Nadeln, 19,79 g, Fp 171 bis 174°C.

(d) 6-(1-Aminomethyl)-2-benzyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on

Natriumnitrit (1,29 g) in Wasser (25 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von 2-Benzyl-2,5-dihydro-3,α-dimethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-6-essigsäure-hydrazid (5,0 g) in konzentrierter Salzsäure (3,3 ml) und Wasser (75 ml) gegeben, wobei die Temperatur bei -1 bis -2°C gehalten wurde. Das Azid schied sich als weißer Feststoff ab, der rasch zu einem dicken Gummi wurde. Konzentrierte Salzsäure (5 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde im Verlauf von 30 min auf 65°C erhitzt und bei dieser Temperatur 2 h lang belassen. Während dieser Periode löste sich der Gummi allmählich zu einer klaren gelben Lösung auf. Die Lösung wurde abgekühlt und durch Zugabe von Natriumbicarbonat auf einen pH-Wert von 8 gebracht. Wasser wurde durch Drehverdampfen entfernt und der zurückgebliebene Feststoff wurde mit siedendem Isopropanol (6 x 100 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde filtriert und konzentriert, wodurch das Amin als Gummi (4,37 g) erhalten wurde, der nicht kristallisierte.

(e) (1) 6-(1-Acetamidoäthyl)-2-benzyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on

Trockenes Dioxan (80 ml) wurde zu 6-(1-Aminomethyl)-2-benzyl-

3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (4,34 g) gegeben und die trübe Suspension wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid (1,9 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 2 h lang gerührt und sodann zu einem braunen Feststoff konzentriert. Die Umkristallisation aus Äthanol/Äther lieferte das Acetamid, 3,1 g, Fp 196 bis 203°C.

(2) In ähnlicher Weise wurde 2-Benzyl-6-(1-butyramidoäthyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on, 6,55 g, Fp 168 bis 169°C (aus Äthylacetat) durch Acylierung von 6-(1-Aminomethyl)-2-benzyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (8,66 g) mit Buttersäureanhydrid hergestellt.

(f) (1) 2,5,7-Trimethylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on

Phosphoroxychlorid (5 ml) wurde zu einer trüben Lösung von 6-(1-Acetamidoäthyl)-2-benzyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (1,5 g) in 1,2-Dichloräthan (25 ml) gegeben. Es erfolgte eine leicht exotherme Reaktion und die Lösung verdunkelte sich. Ein dunkelgelber Gummi schied sich ab. Das Gemisch wurde 10 min lang zum Sieden erhitzt und sodann 10 min am Rückfluß gekocht. Während dieser Periode löste sich der Gummi unter Erhalt einer dunkelgelben Lösung auf, die abgekühlt und auf Eiswasser (50 ml) gegeben wurde. Die wäßrige Schicht wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und das Gemisch wurde mit Äthylacetat (2 x 100 ml, 8 x 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und die Entfernung des Lösungsmittels lieferte das Imidazotriazinon als lederfarbenen Feststoff, 0,57 g, Fp 322 bis 323°C (aus Äthanol).

(2) In ähnlicher Weise wurde 2,5-Dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on, 0,43 g, Fp 232 bis 236°C (aus Äthylacetat), ausgehend von 2-Benzyl-6-(1-butyroamido-

äthyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (1,5 g), hergestellt.

Beispiel 8

(1) 3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-
1,2,4-triazin-maleat

Lithiumaluminiumhydrid (2,3 g) wurde in Portionen unter Rühren zu wasserfreiem Tetrahydrofuran (200 ml) unter Stickstoff gegeben. Eine Lösung von 2,5-Dimethyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on (5,0 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (150 ml) wurde tropfenweise zugesetzt und das Gemisch wurde 16 h lang gerührt und mäßig am Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch aufeinanderfolgende Zugabe von Wasser (2,3 ml), 15%iger Natriumhydroxidlösung (2,3 ml) und schließlich Wasser (6,9 ml) zerstört.

Die resultierende Suspension wurde durch Diatomeenerde filtriert und das Filtrat wurde bei vermindertem Druck zu einem Öl konzentriert, das sich beim Stehenlassen kristallisierte. Die weißen Kristalle wurden filtriert, aus Äthylacetat umkristallisiert und im Vakuum getrocknet, wodurch 3,9 g Produkt, Fp 165 bis 168°C, erhalten wurden.

Diese Base wurde in einem Gemisch aus trockenem Äther/Äthylacetat/Spuren Äthanol (ca. 50 ml Gesamtvolumen) aufgelöst und zu einer warmen Lösung von Maleinsäure (1,2 g) in trockenem Äther/Äthylacetat (50 ml) gegeben. Die gebildete Suspension wurde auf ca. 70 ml eingeeengt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die weißen Kristalle wurden abfiltriert und aus Isopropanol/trockenem Äther umkristallisiert, wodurch 2,0 g, Fp 145 bis 143°C, erhalten wurden.

(2) In ähnlicher Weise wurde 3,4-Dihydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin, 0,22 g, Fp 146,5 bis 149°C (aus Äther), ausgehend von 5-Methyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-triazin-4(3H)-on (1,3 g) in 1,2-Dimethoxyäthan, hergestellt.

(3) In ähnlicher Weise wurde 3,4-Dihydro-2-äthyl-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin, 1,03 g, Fp 115 bis 117°C (aus Äthylacetat) (das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 234 bis 235°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 2-Äthyl-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on (3,49 g) in 1,2-Dimethoxyäthan, hergestellt.

(4) In ähnlicher Weise wurde 3,4-Dihydro-5-methyl-2-(2-phenyläthyl)-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin, 1,81 g, Fp 115 bis 116,5°C (aus Äther) (das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 171 bis 171,5°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 5-Methyl-2-(2-phenyläthyl)-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on (2,0 g) in 1,2-Dimethoxyäthan, hergestellt.

(5) In ähnlicher Weise wurde 3,4-Dihydro-2,5,7-trimethylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin, 0,89 g, Fp 250 bis 252°C (aus Äthylacetat) (das Maleatsalz hatte einen Fp von 178 bis 180°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 2,5,7-Trimethylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on (1,07 g) in 1,2-Dimethoxyäthan, hergestellt.

Beispiel 9

(1) 2,5-Dimethyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-maleat

3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-7-isobutylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin

(1,5 g) wurde unter Rückfluß in p-Cymol (100 ml) mit 10% Palladiumoxid auf Holzkohle (2,85 g) 4 h lang erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch durch Diatomeenerde filtriert und der Katalysator wurde mit Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer wurden mit 2N-Salzsäure (5 x 75 ml) extrahiert und der Extrakt wurde mit Äthylacetat (3 x 75 ml) gewaschen und mit festem Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Die sich abscheidende ölige Schicht wurde in Äthylacetat (3 x 75 ml) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte ein oranges Öl (1,8 g). Dieses Material wurde auf Silicagel (29 g) absorbiert und mit Äthylacetat eluiert, wodurch das Produkt als Gummi (1,0 g) erhalten wurde.

Dieses Material wurde in wasserfreiem Äther (20 ml) aufgenommen und tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von Maleinsäure (0,7 g) in wasserfreiem Äther (50 ml) gegeben. Das orangefarbene Öl, das sich abschied, kristallisierte langsam. Zwei Umkristallisationen aus trockenem Äther/Äthylacetat lieferten das Monohydratmaleatsalz (0,68 g), Fp 100 bis 103°C.

(2) In ähnlicher Weise wurde 2-Benzyl-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin, 0,2 g, Fp 72,5 bis 74°C (sublimiert), ausgehend von 2-Benzyl-3,4-dihydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin (0,95 g), hergestellt.

(3) In ähnlicher Weise wurde 5-Methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-methyläthyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin als Öl, 0,68 g, [das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 144 bis 146°C (Zers.) aus Äthanol/Äthylacetat], ausgehend von 3,4-Dihydro-5-methyl-2-(1-methyläthyl)-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin (1,5 g), hergestellt.

Beispiel 10

3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-
hydrochlorid

(a) Äthyl-3-butyramido-2-oxobutyrat

Äthylloxalylchlorid (409,5 g) wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von Butyrylalanin (238,5 g), wasserfreiem Pyridin (355,5 g) und 4-Dimethylaminopyridin (6 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (1 l) mit einer genügenden Geschwindigkeit gegeben, daß das Rückfließen gestartet wurde. Das Gemisch wurde 1 1/2 h lang so erhitzt, daß ein mäßiger Rückfluß aufrechterhalten wurde, sodann abgekühlt, mit Wasser (1 l) verdünnt und mit Äthylacetat (3 x 500 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser (2 x 250 ml) gewaschen und getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat). Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte ein Gemisch von Enolestern als oranger Sirup. Dieses Material enthielt polare Verunreinigungen, die durch Säulenchromatographie in zwei Ansätzen entfernt wurden. Das Rohprodukt wurde auf Silicagel (2 x 700 g) absorbiert und mit Cyclohexan/Äthylacetat (3 : 1) eluiert, wodurch die gereinigten Enolester (293 g) erhalten wurden.

Dieses Material wurde in absolutem Äthanol (270 ml) aufgelöst und in Gegenwart von Natriumbicarbonat (66 g) 2 1/2 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und das Natriumbicarbonat wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde konzentriert, wodurch der α -Ketoester als goldgelber Sirup erhalten wurde, der direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

(b) 6-(1-Butyramido)-äthyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on

Zu einer eiskalten Lösung von Acetamidinhydrochlorid (66,2 g)

in absolutem Äthanol (600 ml) wurde langsam zu einer Lösung von Hydrazinhydrat (35 g) in absolutem Äthanol (20 ml) im Verlauf von 20 min gegeben. Nach beendigter Zugabe wurde weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Äthyl-3-butyramido-2-oxobutyrat (151 g) in absolutem Äthanol (100 ml) wurde hierauf zugefügt und das Gemisch wurde unter Rühren 20 h lang auf 65 bis 70°C erhitzt. Das ausgefällte Ammoniumchlorid wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch das Triazinon sich abschied. Äthylacetat (ca. 300 ml) wurde zugesetzt, um die Ausfällung zu unterstützen. Der Feststoff wurde gesammelt. Das Filtrat wurde sodann konzentriert, wodurch eine zweite Ausbeutemenge erhalten wurde, die mit der ersten Menge kombiniert wurde. Das Produkt wurde aus Äthanol, 28,6 g, umkristallisiert. Eine weitere Umkristallisation aus Äthanol lieferte eine Analysenprobe, Fp 235 bis 237°C.

(c) 2,5-Dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on

6-(1-Butyramido)-äthyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-on (21,8 g) wurde portionsweise zu Polyphosphorsäure (220 g) bei 160°C gegeben. Nachdem sich alle Feststoffe aufgelöst hatten, wurde das Gemisch 1 h lang unter gelegentlichem Rühren bei 100°C erhitzt, sodann abgekühlt und auf Eiswasser (ca 1 l) gegossen. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 8%iger Natriumbicarbonatlösung auf ca. 7,5 eingestellt und das ausgefällte Imidazotriazinon wurde gesammelt, getrocknet und aus Äthylacetat umkristallisiert. Die Extraktion des Filtrats mit Äthylacetat lieferte eine zweite Ausbeutemenge, die ebenfalls aus Äthylacetat umkristallisiert wurde. Gesamtausbeute: 16,2 g, Fp 228 bis 231°C.

Die Base (1,33 g) wurde in der Minimalmenge absolutem Äthanol aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff versetzt, bis der pH-Wert 1 bis 2 betrug. Trockenäther wurde hierauf zugefügt, bis die Ausfällung aufhörte. Das Hydrochlorid wurde gesammelt und zweimal aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert, Fp 254 bis 258°C, 0,79 g.

(d) 3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-hydrochlorid

Lithiumaluminiumhydrid (5,5 g) wurde portionsweise unter Stickstoff zu einer Suspension von 2,5-Dimethyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-on (16,6 g) in trockenem Dimethoxyäthan (450 ml) gegeben. Die Zugabe war nach 20 min vollständig. Das Gemisch wurde 2 h am Rückfluß erhitzt, sodann abgekühlt und nacheinander mit Wasser (10 ml), 2N-Natriumhydroxid (15 ml) und Wasser (10 ml) behandelt. Der kornförmige Niederschlag von Aluminiumsalzen wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der teilweise kristalline Rückstand wurde in Äthylacetat (200 ml) aufgelöst und die Lösung wurde mit Wasser (25 ml) gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte das Dihydroimidazotriazin. Die zweimalige Umkristallisation aus Äthylacetat lieferte weiße Kristalle, Fp 143 bis 149°C (Zers.), 11,4 g.

Ein Teil der Base (11,1 g) wurde in absolutem Äthanol (ca. 25 ml) aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, bis der pH-Wert der Lösung 2 war. Trockener Äther (ca. 100 ml) wurde zugesetzt, bis die Ausfällung aufhörte. Der Feststoff wurde gesammelt und aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert, wodurch das Hydrochloridsalz, Fp 251 bis 255°C, 97 g, erhalten wurde.

Beispiel 11

(1) 3,4-Dihydro-7-(2-methylpropyl)-2,4,5-trimethylimidazo-
[5,1-f]-1,2,4-triazin

Eine ätherische Lösung (89 ml) von Methylmagnesiumjodid [hergestellt aus Methyljodid (3,56 g) und Magnesiumspänen (0,6 g)] wurde unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung von 2,5-Dimethyl-7-(2-methylpropyl)-imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin (2,5 g) in wasserfreiem Äther (20 ml) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit wäßrigem Ammoniumchlorid versetzt, bis sich der gesamte Feststoff aufgelöst hatte. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht wurde weiter mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert und getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat). Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte einen orangen Feststoff. Die Umkristallisation aus Äthylacetat/Äther ergab das Addukt als cremefarbenen Feststoff, Fp 164 bis 167°C, 1,63 g.

Die Base (1,63 g) wurde in wasserfreiem Äther (200 ml) aufgelöst und die Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt und mit ätherischem Chlorwasserstoff tropfenweise unter Rühren behandelt, bis die Ausfällung aufhörte. Das Hydrochlorid wurde gesammelt und aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert, wodurch ein Material mit einem Fp von 198 bis 201,5°C erhalten wurde. Eine zweite Umkristallisation lieferte ein Material mit einem Fp von 199 bis 206°C (Zers.), 1,47 g.

(2) In ähnlicher Weise wurde 3,4-Dihydro-2,4,5-trimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin, 1,31 g, Fp 175 bis 179°C (aus Äthylacetat) (das Hydrochloridsalz hatte einen Fp von 224 bis 227°C aus Äthanol/Äthylacetat), ausgehend von 2,5-Dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin (1,90 g), erhalten.

Beispiel 122,5-Dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin

10% Palladiumoxid auf Holzkohle (2,2 g) wurden in einer Lösung von 3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin (1,00 g) in p-Cymol (100 ml) suspendiert und das Gemisch wurde 6 h lang unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und der Katalysator wurde durch Filtration durch Diatomeenerde entfernt. Es wurde gründlich mit heißem Äthanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer wurden kombiniert und mit 2N-Salzsäure (2 x 75 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde durch Zugabe von wäßriger Natriumcarbonatlösung auf einen pH-Wert von 8 gebracht und mit Äther (3 x 50 ml) extrahiert. Der ätherische Extrakt wurde getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde auf Silicagel absorbiert. Die Elution mit Äthylacetat lieferte das Imidazotriazin als Feststoff (0,56 g), der bei 50 bis 52°C/0,02 mm Hg zu zitronengelben Kristallen, Fp 54 bis 56°C, sublimierte.

ArzneimittelBeispiel 13Herstellung von 10000 Kapseln, jeweils mit 5 mg Wirkstoff

50 g pulverförmiger Wirkstoff werden mit einer genügenden Menge von mikrokristalliner Cellulose BPC vermischt. Das Gemisch wird in Hartgelatine-kapseln Nr. 3 so eingefüllt, daß jede Kapsel etwa 120 mg Gemisch enthält.

In ähnlicher Weise können z.B. Kapseln hergestellt werden, die jeweils 10 mg Wirkstoff enthalten.

Beispiel 14

Herstellung von 5000 Tabletten, jeweils mit 2 mg Wirkstoff

10 g Wirkstoff, 585 g mikrokristalline Cellulose BPC, 5 g Magnesiumstearat und 5 g Stearinsäure werden miteinander vermischt. Das Pulver wird dann auf einer geeigneten Tablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von etwa 6 mm und einem Gewicht von etwa 120 mg gepreßt.

Tabletten mit anderen Stärken können in ähnlicher Weise hergestellt werden.

Tabletten können auch wie folgt nach einem Naßgranulierungsverfahren hergestellt werden:

Zur Herstellung von 5000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von jeweils 2 mg werden 10 g Wirkstoff, 498 g Lactose BP, 60 g Maisstärke BP und 30 g vorgelatinierte Maisstärke BP vermischt. Genügend kaltes Wasser wird zugesetzt, daß eine feuchte kohäsive Masse erzielt wird. Die Masse wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von ca. 1,2 mm getrieben und das resultierende Granulat wird in einem Ofen oder einem Wirbelschichtbettrockner bei 60°C getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von etwa 0,8 mm getrieben und mit 2 g Magnesiumstearat BP vermischt. Das Granulat wird auf einer geeigneten Tablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von etwa 6 mm und einem Gewicht von etwa 120 mg verpreßt.

In ähnlicher Weise können Tabletten mit anderen Stärken hergestellt werden. Die Tabletten können mit einem geeigneten

filmbildenden Material, wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Gemischen dieser Materialien, unter Verwendung von Standardtechniken filmbeschichtet werden.

Die Tabletten können auch nach Standard-Zuckerbeschichtungs-techniken mit Zucker überzogen werden.

Beispiel 15

Herstellung von 10 kg eines aromatisierten Sirups mit 2 mg Wirkstoff pro 5 ml

5,5 kg Saccharose BP werden in genügend destilliertem Wasser aufgelöst, daß 9 l Sirup erhalten werden. In den Sirup werden 1 l Glycerin eingemischt und es werden 4 g Wirkstoff, genügend Konservierungsmittel, Farbmittel und Aromatisierungsmittel zugesetzt. Das Gemisch wird durch einen geeigneten Filter filtriert und in Flaschen verteilt.

Beispiel 16

Herstellung einer injizierbaren Zubereitung mit 2 mg Wirkstoff pro 5 ml

2 g Wirkstoff und 8,5 g Natriumchlorid werden in 950 ml Wasser für Injektionen aufgelöst. Nach beendigter Auflösung wird auf 1 l mit weiterem Wasser zur Injektion aufgefüllt. Die Lösung wird mit Stickstoff gespült und unter Stickstoff in geeignete Ampullen (1 ml, 5 ml oder 10 ml) eingefüllt. Diese werden verschlossen und durch Erhitzen im Autoklaven sterilisiert.

Beispiel 17

Herstellung von Suppositorien mit einem Wirkstoffgehalt von jeweils 2 mg

4 kg einer geeigneten Fettsuppositorienbase werden geschmolzen und mit 2 g Wirkstoff verrührt. Der Wirkstoff wird in der Base durch Rühren suspendiert gehalten und das Gemisch wird in geeignete Formen für Suppositorien mit 4 g gegossen.

Beispiel 18

Herstellung von 1000 Druckaerosolbüchsen, jeweils mit 200 Dosen von 500 µg Wirkstoff pro 85-mg-Schuß

Der Wirkstoff wird so mikronisiert, daß der Hauptteil der Kristalle in der längsten Abmessung 1 bis 5 µm hat und daß keiner größer als 10 µm ist. 120 g des mikronisierten Wirkstoffs werden in 5,7 kg einer 0,21%igen (Gewicht/Gewicht) Lösung von Ölsäure BP in Treibmittel 11 BPC dispergiert. Die Suspension wird mit Reibmittel 12 BPC auf 20,4 kg aufgefüllt und in geeignet dimensionierte Aerosoldosen nach Standardtechniken eingefüllt. Die Dosen werden mit einem geeigneten Dosierungsventil verschlossen, das dazu imstande ist, bei jeder Betätigung 85 mg der Suspension abzugeben.

Beispiel 19

Herstellung von 10000 Patronen für die Inhalation mit einem Wirkstoffgehalt von jeweils 1 mg

Der Wirkstoff wird so mikronisiert, daß der Hauptteil der Kristalle in der längsten Abmessung 1 bis 5 µm hat und daß keiner größer als 10 µm ist. 10 g des mikronisierten Wirkstoffes werden in 240 g Lactose BP dispergiert. Etwa 25 mg des Pulvers werden in Hartgelatine kapseln Nr. 3 eingefüllt.

In allen obigen Beispielen der Arzneimittel ist der Wirkstoff eine Verbindung gemäß der Erfindung.

Ende der Beschreibung.